

## 2021年度（第46回）学術研究振興資金 学術研究報告

学 校 名	順 天 堂 大 学	研究所名等	
研 究 課 題	細胞老化の多様性とその病態生理学的意義の解明	研究分野	医 学
キ ー ワ ー ド	①細胞老化 ②生活習慣病		

## ○研究代表者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
南 野 徹	順 天 堂 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科	教 授	研究の総括

## ○研究分担者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
吉 田 陽 子	順 天 堂 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科	特 任 准 教 授	マウス解析
須 田 将 吉	順 天 堂 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科	非 常 勤 助 教	細胞生物学的解析・マウス解析
勝 海 悟 郎	順 天 堂 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科	特 任 助 教	細胞生物学的解析・オミックス解析
降 旗 高 明	順 天 堂 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科	助 教	マウス解析
古 内 亮	順 天 堂 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科	非 常 勤 助 教	マウス解析
蕭 捷 倫	順 天 堂 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科	博 士 研 究 員	マウス解析
蕭 詠 庭	順 天 堂 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科	博 士 研 究 員	細胞生物学的解析

# 細胞老化の多様性とその病態生理学的意義の解明

## 1. 研究の目的

加齢に伴う糖尿病や動脈硬化、高血圧などの生活習慣病の罹患率の増加は、虚血性心疾患や脳卒中の発症をもたらすことによって、健康寿命の短縮に参与している。加齢に伴う様々な臓器機能不全（病的臓器老化）が、これらの生活習慣病の発症・進展の原因の一つとなっていることが示唆されているが、その機序は不明である。

これまで私は、老化研究を「細胞レベルの老化が個体老化の一部の形質、特に加齢に伴う病的老化形質を担う」という細胞老化仮説に基づいて進めてきた。その結果、ヒト動脈硬化巣に老化血管細胞の集積が認められること（*Circulation* 2002）、蓄積した老化血管細胞が様々な血管機能障害の形質（NO 産生の低下や炎症分子の発現の亢進など）を示すことによって、動脈硬化やインスリン抵抗性の発症・進展に参与していることを明らかにした（*Circulation* 2003, 2006, *EMBO J* 2004, *Cell Rep* 2014, *JMCC* 2019）。また、肥満マウスや2型糖尿病患者の内臓脂肪においても老化細胞が蓄積しており、p53/p21 シグナルの活性化とともに Senescence-associated secretory phenotype (SASP) 因子による慢性炎症を惹起し、インスリン抵抗性を誘導していた。これらの形質は、脂肪特異的 p53 欠失によって改善したことから、脂肪組織における老化細胞の蓄積が、2型糖尿病の発症・進展に重要であることが明らかとなった（*Nat Med* 2009）。さらに、心不全の病態において、心臓組織内の心筋・血管・マクロファージの p53 シグナルの活性化がその発症・進展に参与していること（*Nature* 2007, *JMCC* 2015）、心不全に伴って脂肪組織における p53 シグナルの活性化が惹起されることでさらに心機能が負に制御されていること、これらの悪循環は脂肪組織特異的 p53 欠失・抑制により改善することを明らかにしてきた（*Cell Metab* 2012）。

以上の結果は、p53 依存性老化シグナルの活性化が病的老化に参与しており、その活性化を抑制することによって動脈硬化や心不全、糖尿病などの加齢関連疾患の発症・進展を抑制できる可能性を示唆する（*Circ Res* 2007, *Nat Rev Cardiol* 2008, *Cell Metab* 2014）。しかしながら、実際には p53 を標的とした抗老化治療はがん化を促進する可能性が高いため、異なった治療のストラテジーの開発が必要である。これに対して Baker らは、薬剤によって p16 陽性老化細胞をアポトーシス誘導により除去しうる遺伝子改変マウスを作製し、老化細胞の除去 (Senolysis) が早老症モデルマウスや高齢マウスの様々な老化形質を改善するとともに、寿命を延長させることを報告した（*Nature* 2011, *Nature* 2016, *Science* 2016）。さらに最近、老化細胞除去薬 (Senolytics) が、老化細胞の除去が高齢マウスの様々な老化形質を改善するとともに、寿命を延長させること、逆に少量の老化細胞の移入によって病的老化形質を促進され、寿命短縮をもたらされることが示された（*Nat Med* 2018）。しかしながら、これまで報告されている Senolytics は老化細胞がアポトーシス抵抗性になることを標的とした非特異的なものが多く、その副作用の発現が危惧されている。また、老化細胞が分泌する炎症分子を標的とした治療についても、免疫抑制など副作用の発現が危惧されている。そこで研究提案では、下記の項目を明らかにすることで、老化細胞蓄積の病的意義を検証するとともに、老化細胞を標的とした新規治療開発の基盤とすることを目指す。

1. 細胞老化の多様性を明らかにする
2. Senescence-associated secretory phenotype (SASP) の多様性を明らかにする
3. 生理的細胞老化の制御メカニズムを明らかにする

## 2. 研究の計画

(1) 細胞老化の多様性を明らかにする  
組織に蓄積する老化細胞は一様でないことが予想され、その老化形質や遺伝子発現、病的老化に対する病態生理学的な役割なども細胞・組織特異的な変化を示すと考えられる。このような

細胞・組織特異的相違を明らかにすることは、細胞・組織特異的な老化細胞除去治療の確立に対して、重要な知見をもたらす。そこでまず、細胞・組織特異的な老化細胞の多様性を明らかにするため、細胞・組織特異的な老化細胞リポーターマウスを確立する。具体的には、p16 遺伝子座に in frame で floxed stop-tTA をノックインした (p16-stop-tTA KI) マウスを作製する。これまでの老化細胞標識・除去モデルマウスは、p16/Arf BAC clone やその一部 (~2kb) のプロモータを用いたトランスジェニックマウスであったのに対して、このマウスでは、内因性の p16 の発現を変化させることなく、同モル数の tTA を発現し、その転写効果を Cre-TetO システムにより組織特異的に増幅できるようにデザインした(確立済み)。p16-stop-tTA KI マウスに TetO-Tomato マウス；組織特異的(内皮・平滑筋・脂肪細胞・単球など) Cre マウスを交配することで、細胞特異的な老化細胞の標識を行う。これらのマウスから細胞・組織特異的に蓄積した老化細胞を分離し、オミックス解析を行うことで、細胞・組織特異的な老化細胞の特異的抗原を同定するとともに、その老化形質の相違を明らかにすることで、細胞・組織特異的な老化細胞除去治療開発の基盤とする。

### (2) Senescence-associated secretary phenotype (SASP) の多様性を明らかにする

蓄積した老化細胞は NF- $\kappa$ B 依存的に SASP 因子の発現を増加させることで、組織の慢性炎症を惹起し、病的老化形質の発現に寄与することが知られている。培養老化細胞を用いた研究において、SASP 因子は細胞の種類によって多様であることが知られているが、個体の組織における SASP 因子の多様性やそれぞれの SASP 因子の病的役割については明らかでない。そこでまず、p16-stop-tTA KI ; TetO-Tomato ; 組織特異的 Cre マウスから、細胞・組織特異的に蓄積した老化細胞を分離し、オミックス解析を行うことで、細胞・組織特異的な SASP 因子を同定する。次に、p16-stop-tTA KI マウスに TetO-mutant I- $\kappa$ B ; 組織特異的 Cre マウスを交配することで、時間・空間的に老化細胞の SASP 因子の発現を制御可能なモデルを確立し、それぞれ組織特異的 SASP 因子が、どのように病的老化形質に関与しているかについての検証も進めていくことで、細胞・組織特異的な SASP 因子治療開発の基盤とする。

### (3) 生理的細胞老化の制御メカニズムを明らかにする

組織における老化細胞の蓄積は、加齢やメタボリックストレスなどによって加速し、臓器老化に関与していると考えられている。一方、創傷治癒過程においても老化細胞の特徴を持った細胞が出現し、創傷治癒を促進していることも観察されている。病的な老化細胞の蓄積は持続的であるのに対して、生理的な老化細胞の蓄積は一過性であり、病的なインパクトを持たないことが知られている。したがって、これらの制御メカニズムの相違を明らかにすることは、老化細胞を標的とした新規治療開発につながる可能性がある。そこでまず、p16-stop-tTA KI ; TetO-Tomato ; 組織特異的 Cre マウスにおいて、病的な老化細胞の蓄積モデル(高カロリー食負荷など)と生理的な老化細胞の蓄積モデル(創傷治癒モデルなど)を作製し、それぞれのモデルから、細胞・組織特異的に蓄積した老化細胞を分離し、オミックス解析を行うことで、病的細胞老化と生理的細胞老化の相違点を理解する。特に、病的な老化細胞の蓄積が持続的であるのに対して生理的な老化細胞の蓄積が一過性であるメカニズムについて、老化細胞に対する免疫制御に焦点を当てて解析を進める。

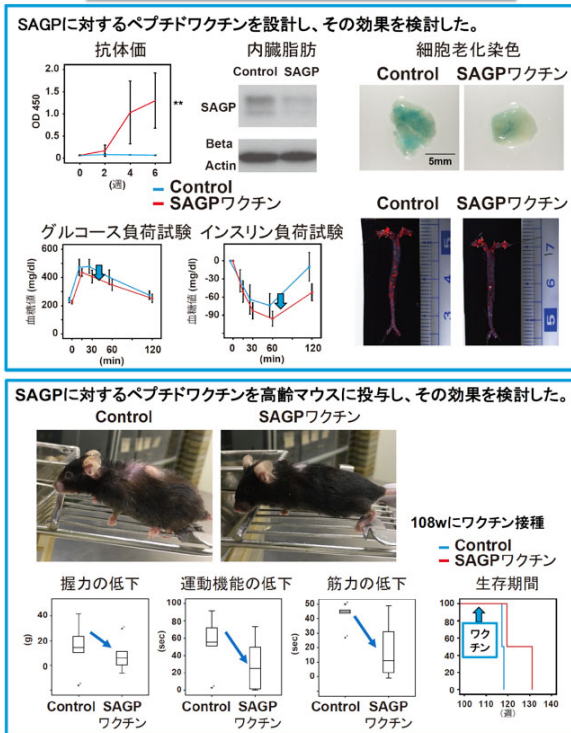
## 3. 研究の成果

2021 年度は計画 1 を中心に進めた。老化血管内皮細胞のオミックス解析から同定した老化細胞の特異的抗原 Seno-antigen のなかで、ヒトの加齢と関連が示唆されている Senescence-associated glycoprotein (SAGP) についてまず検討を進めた。本分子は、ヒト老化血管内皮細胞において発現が著明に増加していた。その発現の亢進は、高齢マウスや動脈硬化マウスの大動脈や肺組織から単離した血管内皮細胞においても観察された。特に高齢マウスにおいては、大

動脈だけではなく血管の多い組織や内臓脂肪、骨髄組織においてもその発現の亢進が見られた。動脈硬化のある患者の動脈組織においてもその発現の亢進は認められた。ヒト血管内皮細胞において SAGP をノックダウンすると、分裂寿命がむしろ短縮しており、p53 や p21 の発現上昇を伴っていたことから、SAGP はヒト血管内皮細胞の分裂寿命を正に制御していることがわかった。局在を検討すると、細胞膜のみならず、細胞内への internalization を認め、その局在はライソゾームであることがわかった。SAGP をノックダウンした細胞では、ライソゾーム機能が低下していることも観察された。さらに、SAGP はライソゾームにおける V-ATPase と結合しており、その V1 サブユニットと Vo サブユニットの結合制御によって V-ATPase 活性を調整していることがわかった。SAGP の発現制御を調べるために ATAC-seq を行ったところ、老化細胞の SAGP 遺伝子領域において MITF/TFE の結合領域が活性化していることがわかった。実際、ChIP-PCR にて老化細胞における MITF/TFE の結合の増強を確認した。MITF/TFE の発現は老化細胞において上昇していること、MITF/TFE をノックダウンすると SAGP の発現が低下すること、ライソゾームストレスを加えると、MITF/TFE の活性化とともに SAGP の発現が亢進することなどから、SAGP は老化に伴うライソゾームストレスによって増加し、ライソゾーム機能を性に制御する老化細胞の Survival factor であることが示唆された。

次に、SAGP が Senolysis の標的になるかどうかについて調べるために SAGP 陽性老化細胞を標識しつつ、DT 投与により老化細胞を除去できるマウスモデルを作製した。その結果、SAGP 陽性老化細胞除去によって、高脂肪食負荷に伴うインスリン抵抗性や動脈硬化などが改善することがわかった。そこで、SAGP を標的としたワクチンの作成を試みた。その結果、ワクチン接種により ADCC 活性を持った抗体の誘導が確認できた。さらに、高脂肪食負荷に伴って内臓脂肪や動脈硬化巣に蓄積する SAGP 陽性老化細胞がワクチン摂取により除去されていること、その結果、高脂肪食負荷に伴うインスリン抵抗性や動脈硬化などが改善することが明らかとなった。これらの効果は SAGP 欠失マウスでは認められなかった。また、NK/T 細胞を除去することでワクチンの効果が減弱したことから、ワクチンによって誘導される ADCC 活性を持った抗体が作用していることが示唆された。これまでの Senolytics と効果を比較したところ、ワクチンはより持続的に作用し、血球減少などの副作用が少ないことがわかった。さらに、ワクチンによる SAGP 陽性老化細胞除去は、高齢マウスのフレイルの改善や早老症マウスの寿命の延長といった効果があることも明らかとなった。

### SAGP(老化細胞除去)ワクチン



## 4. 研究の反省・考察

2021年度の計画は順調に進んでおり、大きな問題点はなかった。

## 5. 研究発表

(1)学会誌等

- ① Joki Y, Konishi H, Ebinuma H, Takasu K, Minamino T. Circulating sLR11 levels predict severity of pulmonary hypertension due to left heart disease. **PLoS One**. 2021; 16(12): e0261753. doi: 10.1371/journal.pone.0261753.
- ② Fujiki S, Kashimura T, Okura Y, Kodera K, Watanabe H, Tanaka K, Bannai S, Hatano T, Tanaka T,

- Kitamura N, Minamino T, Inomata T. Incidence and Risk Factors of Future Need for Long-Term Care Insurance in Japanese Elderly Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. **Circ J**. 2021; 86(1): 158-165. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0580.
- ③ Ueda R, Nishizaki Y, Nojiri S, Iwata H, Miyauchi K, Matsuyama K, Sanada S, Minamino T, Daida H. Factors Associated With the Acceleration of Patient Enrollment in Clinical Studies: A Cross-Sectional Study. **Front Pharmacol**. 2021; 12: 753067. doi: 10.3389/fphar.2021.753067.
- ④ Ishiwata S, Kasai T, Sato A, Suda S, Matsumoto H, Shitara J, Yatsu S, Murata A, Shimizu M, Kato T, Hiki M, Matsue Y, Naito R, Daida H, Minamino T. Prognostic effect of sleep-disordered breathing on hospitalized patients following acute heart failure. **Clin Res Cardiol**. 2021 Nov 11. doi: 10.1007/s00392-021-01969-x.
- ⑤ Tomizawa N, Nozaki Y, Fujimoto S, Takahashi D, Kudo A, Kamo Y, Aoshima C, Kawaguchi Y, Takamura K, Hiki M, Dohi T, Okazaki S, Minamino T, Aoki S. A phantom and in vivo simulation of coronary flow to calculate fractional flow reserve using a mesh-free model. **Int J Cardiovasc Imaging**. 2021 Nov 2. doi: 10.1007/s10554-021-02456-0.
- ⑥ Suda M, Shimizu I, Katsuumi G, Yoshida Y, Matsumoto N, Hayashi Y, Ikegami R, Yoshida Y, Mikawa R, Katayama A, Wada J, Seki M, Suzuki Y, Iwama A, Nakagami H, Nagasawa A, Morishita R, Sugimoto M, Okuda S, Tsuchida M, Ozaki K, Nakanishi-Matsui M, Minamino T. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. **Nat Aging**. 2021; 1: 1117–1126. doi:10.1038/s43587-021-00151-2.
- ⑦ Kunimoto M, Yokoyama M, Shimada K, Matsubara T, Aikawa T, Ouchi S, Fukao K, Miyazaki T, Fujiwara K, Abulimiti A, Honzawa A, Shimada A, Yamamoto T, Amano A, Saitoh M, Morisawa T, Takahashi T, Daida H, Minamino T. Relationship between skin autofluorescence levels and clinical events in patients with heart failure undergoing cardiac rehabilitation. **Cardiovasc Diabetol**. 2021; 20(1): 208. doi: 10.1186/s12933-021-01398-0.
- ⑧ Kamo Y, Fujimoto S, Nozaki YO, Aoshima C, Kawaguchi YO, Dohi T, Kudo A, Takahashi D, Takamura K, Hiki M, Okai I, Okazaki S, Tomizawa N, Kumamaru KK, Aoki S, Minamino T. Incremental Diagnostic Value of CT Fractional Flow Reserve Using Subtraction Method in Patients with Severe Calcification: A Pilot Study. **J Clin Med**. 2021; 10(19): 4398. doi: 10.3390/jcm10194398.
- ⑨ Nakao M, Shimizu I, Katsuumi G, Yoshida Y, Suda M, Hayashi Y, Ikegami R, Hsiao YT, Okuda S, Soga T, Minamino T. Empagliflozin maintains capillarization and improves cardiac function in a murine model of left ventricular pressure overload. **Sci Rep**. 2021; 11(1): 18384. doi: 10.1038/s41598-021-97787-2.
- ⑩ Fukase T, Dohi T, Chikata Y, Takahashi N, Endo H, Doi S, Nishiyama H, Kato Y, Okai I, Iwata H, Okazaki S, Isoda K, Miyauchi K, Daida H, Minamino T. Serum apolipoprotein E levels predict residual cardiovascular risk in patients with chronic coronary syndrome undergoing first percutaneous coronary intervention and on-statin treatment. **Atherosclerosis**. 2021; 333: 9-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.021.
- ⑪ Morisawa T, Saitoh M, Takahashi T, Watanabe H, Mochizuki M, Kitahara E, Fujiwara T, Fujiwara K, Nishitani-Yokoyama M, Minamino T, Shimada K, Honzawa A, Shimada A, Yamamoto T, Asai T, Amano A, Daida H. Association of phase angle with hospital-acquired functional decline in older patients undergoing cardiovascular surgery. **Nutrition**. 2021; 91-92:111402. doi: 10.1016/j.nut.2021.111402.
- ⑫ Noguchi M, Dohi T, Okazaki S, Matsumura M, Takeuchi M, Endo H, Kato Y, Okai I, Nishiyama H, Doi S, Iwata H, Isoda K, Usui E, Fujimura T, Seike F, Mintz GS, Miyauchi K, Daida H, Minamino T, Maehara A. Comparison of 6-month vascular healing response after bioresorbable polymer versus durable polymer drug-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: A randomized serial optical coherence tomography study. **Catheter Cardiovasc Interv**. 2021; 98(5): E677-E686. doi: 10.1002/ccd.29892.
- ⑬ Otsuki S, Izumi D, Sakaguchi Y, Suzuki N, Hakamata T, Ikami Y, Hasegawa Y, Yagihara N, Iijima K, Chinushi M, Minamino T, Takayuki I. Efficacy of antitachycardia pacing alert by remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators for out-of-hospital electrical storm. **Pacing Clin Electrophysiol**. 2021; 44(10): 1675-1682. doi: 10.1111/pace.14334.
- ⑭ Fukase T, Dohi T, Kato Y, Chikata Y, Takahashi N, Endo H, Doi S, Nishiyama H, Okai I, Iwata H, Okazaki S, Isoda K, Miyauchi K, Daida H, Minamino T. High Apolipoprotein E Levels Predict Adverse Limb Events in Patients with Peripheral Artery Disease Due to Peripheral Artery Disease Undergoing Endovascular Treatment and On-Statin Treatment. **Int Heart J**. 2021; 62(4): 872-878. doi: 10.1536/ihj.20-816.
- ⑮ Fujiki S, Watanabe H, Obata H, Suda M, Mitsuma W, Tomii A, Sakai K, Uehara A, Shimizu I, Kashimura T, Ozaki K, Minamino T. Association of adipokines with frailty in heart failure. **Acta Biomed**. 2021; 92(3): e2021195. doi: 10.23750/abm.v92i3.9228.
- ⑯ Nozaki YO, Fujimoto S, Aoshima C, Kamo Y, Kawaguchi YO, Takamura K, Kudo A, Takahashi D,

Hiki M, Kato Y, Okai I, Dohi T, Okazaki S, Tomizawa N, Kumamaru KK, Aoki S, Minamino T. Comparison of diagnostic performance in on-site based CT-derived fractional flow reserve measurements. **Int J Cardiol Heart Vasc**. 2021; 35: 100815. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100815.

- ⑰ Ishiwata S, Matsue Y, Nakamura Y, Dotare T, Sunayama T, Suda S, Yatsu S, Kato T, Hiki M, Kasai T, Minamino T. Clinical and prognostic values of urinary alpha1-microglobulin as a tubular marker in acute heart failure. **Int J Cardiol**. 2021; 338: 115-120. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.06.041.
- ⑱ Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Yamada M, Honzawa A, Kunimoto M, Sugita Y, Fujiwara K, Matsubara T, Matsumori R, Abulimiti A, Shimada A, Yamamoto T, Asai T, Amano A, Saitoh M, Morisawa T, Takahashi T, Daida H, Minamino T. Association Between Constipation and Frailty Components in Patients Undergoing Late Phase II Cardiac Rehabilitation. **Cardiol Res**. 2021; 12(3): 169-176. doi: 10.14740/cr1246.
- ⑲ Takeuchi M, Wada H, Ogita M, Takahashi D, Okada-Nozaki Y, Nishio R, Yasuda K, Takahashi N, Sonoda T, Yatsu S, Shitara J, Tsuboi S, Dohi T, Suwa S, Miyauchi K, Daida H, Minamino T. Impact of Prior Stroke on Long-Term Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. **Circ Rep**. 2021; 3(5): 267-272. doi: 10.1253/circrep.CR-21-0010.
- ⑳ Kagiya N, Hiki M, Matsue Y, Dohi T, Matsuzawa W, Daida H, Minamino T, Kasai T. Validation of telemedicine-based self-assessment of vital signs for patients with COVID-19: A pilot study. **J Telemed Telecare**. 2021: 1357633X211011825. doi: 10.1177/1357633X211011825.

## (2)口頭発表

### 国際学会・シンポジウム招待講演

- ① Minamino T. Targeting senescent cells as a novel treatment of cardiovascular aging. ESC Preventive Cardiology 2021, Healthy cardiovascular aging – Is it possible? 2021/4/17, Web
- ② Minamino T. Targeting senescent cells for the treatment of lifestyle-related disease. The 10th international meeting on ageing -Functional phenotype of the aged cardiovascular system, 2021/9/4, Heart Centre University Hospital Halle (Saale), Web
- ③ Minamino T. Targeting senescent cells for the treatment of lifestyle-related disease. The 6th International Cell Senescence Association (ICSA) Conference, 2021/12/13, Osaka

### 国内学会・シンポジウム招待講演

- ① Minamino T. 細胞老化を標的とした抗老化治療の開発 第120回日本皮膚科学会総会 教育講演10 アンチエイジング医学:老化は疾患である 2021年6月10日 パシフィコ横浜
- ② Minamino T. 抗老化治療として運動を考える 第27回日本心臓リハビリテーション学会総会 シンポジウム6:基礎研究を心臓リハビリテーションのエビデンスに活かす (Bench to Bedside) 2021年6月19日 幕張メッセ
- ③ Minamino T. 老化細胞を標的とした生活習慣病治療開発 第50回日本心臓血管作動物質学会 シンポジウム講演4 2021年7月12日 信州大学 松本キャンパス
- ④ Minamino T. 老化細胞除去 Senolysis による抗老化治療の開発 第63回日本平滑筋学会総会 2021年8月6日 Web開催
- ⑤ Minamino T. Targeting senescent cells for the treatment of lifestyle-related disease 第38回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR) 2021年12月10日 Web開催
- ⑥ Minamino T. 糖尿病の多因子介入の重要性について考える～経口GLP-1受容体作動薬に期待すること～ 第59回日本糖尿病学会 関東甲信越地方会 ランチョンセミナー1 2022年1月22日 パシフィコ横浜
- ⑦ Minamino T. 老化細胞除去 Senolysis による抗老化治療の開発と組織再生の可能性 第21回日本再生医療学会総会 シンポジウム23「細胞の体内環境を考えた再生誘導治療のストラテジー」 2022年3月18日 Web開催
- ⑧ Minamino T. 老化細胞を標的としたアンチエイジング 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会主催大阪開催/基礎・受験編講習会 2022年3月20日 Web開催
- ⑨ Minamino T. 細胞老化を標的とした抗老化治療の開発 第42回日本肥満学会 JASSO シンポジウム10 肥満症医療のイノベーション 2022年3月27日 パシフィコ横浜 3階

## (3)出版物

- ① Katsuumi G, Minamino T. Cellular Senescence in Disease. 1st Edition - November 27, 2021. Editors: Manuel Serrano, Daniel Munoz-Espin. eBook ISBN: 9780128225158. Paperback ISBN: 9780128225141. Chapter 9. Vascular diseases. ii. Atherosclerosis and atherosclerotic cardiovascular diseases.
- ② Suda M, Shimizu I, Yoshida Y, Katsuumi G, Minamino T. Textbook of Arterial Stiffness and Pulsatile Hemodynamics in Health and Disease. 1st Edition - April 15, 2022. Editor: Julio Chirinos. Hardcover ISBN: 9780323913911. Endothelial cell dysfunction and Senescence: Biologic mechanisms and Hemodynamic consequences.